

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL — DIEU

ANNEE 1974

N°

PARIIS

1

92

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(doctorat d'Etat)

PAR

Bernard PATRICOT

né le 1er Décembre 1947 à PERPIGNAN (pyrénées orientales)

Présentée et soutenue publiquement le

**HYPERAGREGABILITE PLAQUETTAIRE
ET TROUBLES
DE LA MICROCIRCULATION**

Président : Monsieur Edouard HOUSSET, Professeur

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL — DIEU

ANNEE 1974

Nº

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(doctorat d'Etat)

PAR

Bernard PATRICOT

né le 1er Décembre 1947 à PERPIGNAN (pyrénées orientales)

Présentée et soutenue publiquement le

HYPERAGREGABILITE PLAQUETTAIRE
ET TROUBLES
DE LA MICROCIRCULATION

Président : Monsieur Edouard HOUSSET, Professeur

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue

par

Bernard PATRICOT

né le 10 décembre 1887 à Verviers (Province de Liège)



Examinée et jugée admissible

HYPERNÉPHROSE PARADOXALE

ET TROUBLES

DE LA MICROCIRCULATION

A mon épouse

Avec mon amour

A mon père

*En témoignage de mon
affection et de mon admiration*

A ma famille

A notre Maître, Monsieur le Professeur E. HOUSSET

*qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse,*

*qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre
gratitude et de notre admiration.*

*Je dois remercier très vivement J.N. FIESSINGER,
Chef de Clinique-Assistant*

*qui m'a aidé et soutenu dans mon travail
en me prodiguant ses précieux conseils
avec patience, cordialité et amitié.*

*Je dois remercier très vivement J.N. FIESSINGER,
Chef de Clinique-Assistant*

*qui m'a aidé et soutenu dans mon travail
en me prodiguant ses précieux conseils
avec patience, cordialité et amitié.*

A mes Maîtres d'Internat des Hopitaux du Havre :

Monsieur P. BLONDET

Monsieur P. CHAPIREAU

Monsieur G. DUVAL

Monsieur J.-L. ERNOULT

Monsieur H. GLASER

Monsieur C. HEROVIN

Monsieur X. LEDUC

Monsieur L. MAUNOURY

Monsieur H. PARMENTIER

Monsieur F. PRIEUR

Monsieur F. THOREL

Monsieur J. VERGEZ

En témoignage de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

L'étude de l'agrégation plaquettaire tend à devenir un examen classique, sinon de routine.

Le premier agrégomètre est dû à G.V.R. BORN, en 1962. Par la suite, J.F. MUSTARD, en 1964 met au point une méthode voisine qui offre une plus grande facilité de reproductibilité. Dans le même temps, l'adhésivité est étudiée, notamment par HELLEM en 1960, et par SALZMANN en 1963.

Le rapprochement entre des manifestations cliniques de thrombose vasculaire distale des membres et une hyperagrégabilité plaquettaire est réalisé par VREEKEN et VAN AKEN en 1971. Encore, s'agit-il d'une seule observation, et l'hyperagrégabilité a-t-elle été mise en évidence par hasard.

Par la suite, J. GERAUD, P. BUEL et B. GUIRAUD présentent une observation de thrombocytémie pour laquelle ils étudient le comportement de l'agrégabilité plaquettaire vis-à-vis de l'adrénaline, ainsi que l'action de l'aspirine. De la sorte est posé le problème de la relation existant entre les thromboses artérielles et les plaquettes, par leur nombre ou par leur qualité.

La thrombocytémie ne peut que faciliter la constitution d'une thrombose. Mais à l'inverse, une hyperagrégabilité plaquettaire peut expliquer l'apparition d'une thrombose lorsque la numération plaquettaire est normale.

Nous présentons douze dossiers de malades ayant une hyperagrégabilité, avec ou sans thrombocytémie. Les cas publiés d'hyperagrégabilité sont peu nombreux et ainsi se prêtent difficilement à une étude comparative clinique ou thérapeutique. Par contre, la littérature nous fournit sur l'étude en laboratoire de la fonction plaquettaire des articles précisant les méthodes d'étude et les résultats normaux.

Ainsi, douze dossiers sont comparés sur les plans cliniques, biologiques et thérapeutiques ; et les concernant nous nous sommes posé les questions suivantes :

- Y a-t-il des manifestations cliniques qui permettraient d'évoquer, avant tout examen complémentaire, l'existence d'une hyperagrégabilité plaquettaire ?
- L'hyperagrégabilité doit-elle être considérée comme seule responsable de ces manifestations ?
- Les traitements antiagrégants proposés font-ils la preuve de leur efficacité ?
- Enfin, peut-on en déduire une ligne de conduite pour la pratique quotidienne ?

MATERIEL ET METHODES

Douze malades avec une hyperagrégabilité plaquettaire isolée ou associée à une thrombocytémie, sont étudiés.

Tous sont hospitalisés (service du Professeur HOUSSET), pour des troubles vasculaires périphériques. L'atteinte artérielle est précisée par les données de l'examen clinique, et par l'artériographie des membres inférieurs (Professeur CORMIER) celle-ci est faite par ponction directe de la fémorale ou de l'aorte, en fonction des localisations des lésions.

Outre le bilan biologique usuel, tous les malades ont une étude de leurs plaquettes. Celle-ci comporte :

- La numération des plaquettes au microscope à contraste de phase.
- Le test d'adhésivité suivant la méthode de HELLEM, adaptée par PROST, qui utilise un plasma riche en plaquettes additionné d'A.D.P. Ce plasma est mis en présence d'un milieu susceptible de provoquer l'adhésion plaquettaire, tel le verre sous forme de billes. Les thrombocytes sont comptés avant et après passage sur ce milieu ; la différence entre les deux numérations exprime le nombre de plaquettes adhésives, que l'on transcrit en pourcentage du nombre initial.

En pratique, le plasma additionné d'A.D.P. est forcé à travers une colonne de plastique contenant des billes de verre, à vitesse constante et pendant un temps déterminé de trente secondes. Les billes sont calibrées à 0,5 millimètre.

Les résultats normaux sont de $60 \pm 15\%$. ($m \pm 2$ ds)

- L'étude de l'agrégation plaquettaire par l'agrégomètre de MUSTARD. Cet appareil est un spectrophotomètre avec agitation magnétique continue au niveau de la cuve, dont les variations de densité optique sont transmises à un système d'enregistrement continu sur papier.

Les agents inducteurs classiques de l'agrégation plaquettaire sont le collagène, l'A.D.P., et l'adrénaline. Les réactifs sont préparés à partir de solutions mères de chaque agent inducteur, diluées en tampon véronal sodique.

Le plasma à tester est issu du sang recueilli sur citrate de sodium. Le plasma riche en plaquettes (P.R.P.) est obtenu après centrifugation à basse vitesse durant cinq minutes. Ce P.R.P. est ajusté à 250 000 plaquettes par millimètre cube. Ce qui représentera la densité optique maximale de 100%. Simultanément, on prépare un plasma déplaqueté qui servira de référence "zéro" pour étalonner l'appareil. L'agrégation des plaquettes sous l'effet d'un agent agrégant se traduit par une chute de la densité optique d'autant plus grande que les plaquettes sont plus agrégées. On enregistre les variations de densité optique, en fonction du temps.

- En présence de Collagène, le temps de latence avant agrégation, le pourcentage de chute de densité optique et l'angle alpha sont les critères retenus. Les résultats normaux sont de $63 \pm 7,8 \%$
- En présence d'A.D.P. l'agrégation des plaquettes est immédiate. Selon la concentration d'A.D.P. dans le milieu, elle peut-être irréversible ou s'effectuer en deux temps, la deuxième vague correspondant à la libération de l'A.D.P. intra plaquettaire ou release.

Les chiffres normaux sont de $57 \pm 10,7 \%$.

- La réponse à l'adrénaline est plus indépendante de la concentration et peut s'effectuer en un ou deux temps. Les résultats normaux sont de $43 \pm 7,8 \%$.

Les traitements visent à intervenir sur l'agrégabilité ou sur la numération des plaquettes. Pour cela nous avons utilisé :

- les antiagrégants ; qu'il s'agisse de l'aspirine par voie orale ou par voie intra-veineuse (ASPEGIC *), du clofibrate (LIPAVLON *), ou du dipyridamole (PERSANTINE *).

Les antimitotiques ; le MISULBAN * ou le PHOSPHORE 32 *.

RESULTATS

Les douze malades étudiés ici présentent une hyperagréabilité plaquettaire. Il ya sept hommes et cinq femmes. La moyenne d'âge est de 67 ans, avec les âges extrêmes de 52 ans et 82 ans.

TABEAU 1 - voir Page 28 Signes de début

L'installation des troubles s'est faite en général progressivement, mais en un laps de temps court. Les malades pouvant préciser le mois de début de leur affection.

Les premières manifestations cliniques sont des signes fonctionels, essentiellement des douleurs, retrouvées dans dix cas, et des signes trophiques à type de petites ulcérations ou de nécroses, présents dans neuf cas. Dans huit cas, les deux signes sont associés dès le début.

La localisation des signes, pour onze malades siège aux membres inférieurs, aux orteils, Un seul malade a présenté conjointement à ses manifestations au niveau des orteils un aspect d'inflammation de la pulpe des doigts de la main

Un malade présente une histoire clinique plus particulière, marquée par une oblitération artérielle aigüe alors qu'il n'a pas de passé artériel connu. Un interrogatoire plus poussé retrouve cependant la notion de gène au niveau du creux poplité, survenant après cinq cents mètres de marche.

La durée de l'intervalle entre le début des manifestations cliniques et la date de l'hospitalisation, correspondant à une poussée évolutive ou à un état clinique non amélioré par les traitements déjà proposés, est relativement brève. La moyenne n'excède pas dix sept mois. Deux cas n'ont pas participé à l'élaboration de cette moyenne puisqu'il s'agit de malades ayant des antécédents d'artérite des membres inférieurs dont les premières manifestations remontent à une dizaine d'années.

TABLEAU 2 - voir Page 29

Signes cliniques lors de l'admission à l'hôpital

Dans dix cas il existe des douleurs localisées des extrémités à type de brûlures, de démangeaisons, d'écrasement. Dans deux cas ces douleurs sont nocturnes et entraînent une insomnie.

Dans dix cas sont présents des signes trophiques, ulcération ou nécrose. Ces manifestations trophiques siègent le plus souvent au niveau des orteils. Mais il faut signaler trois cas d'ulcère plus étendu (rétro malléolaire, jambe, talon).

Huit fois, il y a une coloration cyanique, lilacée, violacée des orteils.

Chez six malades il existe une livedo réticulaire siégeant au niveau des chevilles ou des pieds. Le livedo regroupe sur un territoire limité, des plages rouge-violacées et des plages de peau de coloration normale. Cette coloration est permanente, et indépendante du froid.

Enfin, quatre fois un trouble de la sensibilité subjective est enregistré, avec sensation de fourmillement, de paresthésie des orteils ou des pieds.

Sept malades présentent l'association des trois aspects décrits (signes fonctionnels, signes physiques, signes trophiques).

TABLEAU 3 - voir Page 30

Pouls - Artériographie

Chez six malades, tous les pouls périphériques sont perçus. Pour trois d'entre eux, une artériographie effectuée confirme l'intégrité des troncs artériels principaux.

Les six autres malades présentent une abolition de pouls distaux. Dans deux cas une artériographie est demandée, et elle confirme l'atteinte des gros troncs artériels.

TABLEAU 4 - voir Page 31
Antécédents médicaux

Deux malades ont des antécédents pathologiques. Tous les deux ont subi des interventions chirurgicales. Tous les deux ont eu un ulcère gastrique.

Quatre malades sont des hypertendus traités ou non.

Cinq malades présentent des signes cliniques d'ischémie coronarienne, L'électrocardiogramme est dans tous les cas effectué. Dans trois cas, il confirmera l'existence d'une ischémie coronarienne.

TABLEAU 5 - voir Page 32
Facteurs de nuisance

Le tabagisme n'est retrouvé que chez les hommes et largement : six sur sept hommes sont des fumeurs.

Trois malades sont obèses. Deux d'entre eux ont une hyperlipidémie (type II et type IV); le troisième malade obèse a un diabète gras.

Les femmes présentent, en moyenne, 2,0 facteurs de nuisance contre 2,7 facteurs chez les hommes. Et deux femmes n'ont aucun facteur de nuisance reconnu, à part leur âge, supérieur à soixante ans.

LA NUMERATION PLAQUETTAIRE

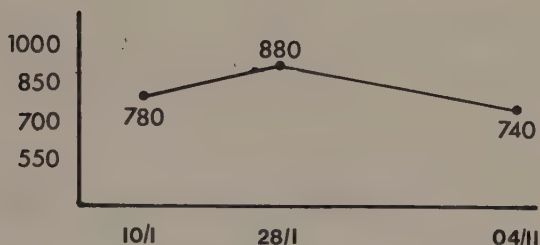
Sur douze malades, il y a neuf thrombocytémiques, et trois numérations plaquettaires normales.

Il semble que l'on puisse distinguer plusieurs types de numérations :

— Dans cinq cas les numérations sont “en plateau” qu’il soit élevé ou normal,

par exemple :

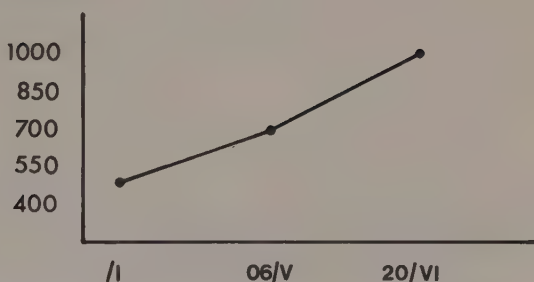
Mme S.....



— Dans deux cas en “ascension”

par exemple :

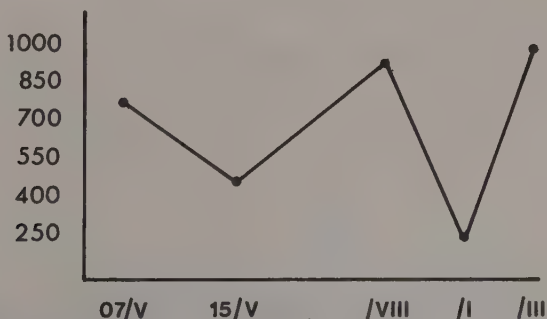
Mme D.....



— Dans cinq cas “anarchiques”, caractérisé par une grande variabilité dans son importance et dans le temps, de la numération ration plaquettaire,

par exemple :

Mr M.....

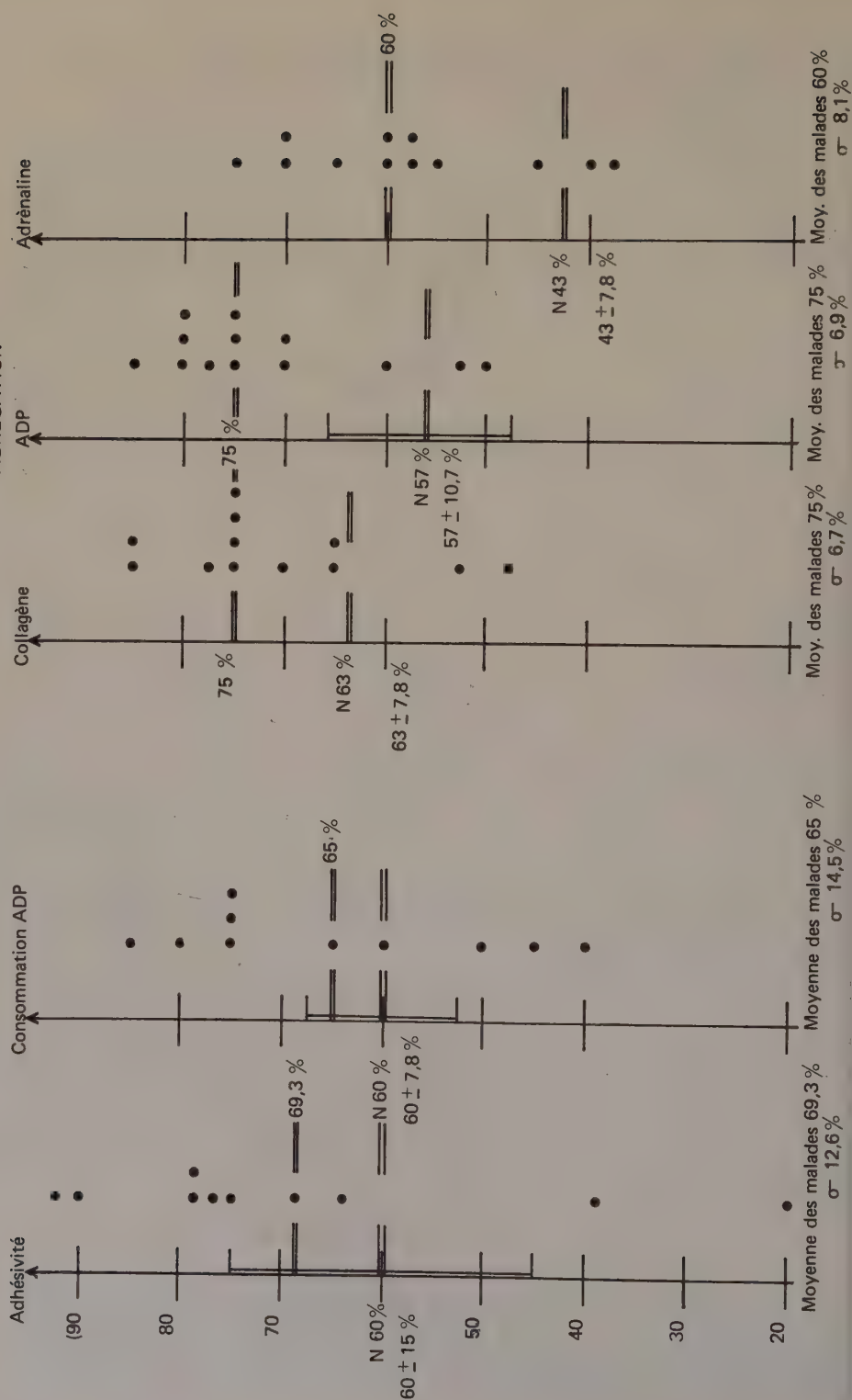


Les variations peuvent être même plus brutales. Par exemple, Monsieur D..... a le 7 Juin une numération qui est à 320.000 plaquettes, et le 19 Juin elle est à 720.000. Etant entendu que ces

TABLEAU VI

ETUDE DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE AVANT TRAITEMENT

AGREGATION



résultats sont donnés en dehors de tout traitement antimitotique, et que la lecture de l'examen est faite dans le même laboratoire et suivant la même technique.

Les variations de la numération des plaquettes n'ont pas paru coïncider avec l'évolution clinique.

TABLEAU 6 - voir Page ci-contre

Etude de la fonction plaquettaire avant traitement

Dix malades ont une hyperagréabilité plaquettaire ; sept d'entre eux ont une thrombocytémie franche. Dans sept cas, il existe un phénomène de release plaquettaire.

Chez les deux derniers malades l'exploration plaquettaire est faite alors qu'un traitement antiagrégant était déjà en cours. Les deux malades sont thrombocytémiques.

ADHESIVITE

La moyenne des résultats de l'adhésivité des malades non encore traités est de $69,3 \pm 12,6 \%$; la valeur normale étant de $60 \pm 15\%$. Les deux valeurs ne diffèrent pas de façon significative ; le t calculé étant inférieur au t correspondant à la probabilité $p = 0,05$.

CONSOMMATION D'A.D.P.

La moyenne obtenue pour la consommation d'A.D.P. ($65 \pm 14,5 \%$) et les valeurs normales ($60 \pm 7,8 \%$) ne diffèrent pas de façon significative. Le t calculé est inférieur au t correspondant à la probabilité $p=0,05$.

AGREGATION

Les résultats obtenus pour l'agrégation avec le collagène ($75 \pm 6,7 \%$) comparés aux résultats normaux ($63 \pm 7,8 \%$), diffèrent de façon hautement significative. Le t calculé est supérieur au t correspondant à la probabilité $p=0,01$.

Avec l'A.D.P. les résultats normaux ($57 \pm 10,7\%$) et les résultats des malades ($75 \pm 6,9\%$) diffèrent de façon hautement significative (t calculé étant supérieur au t 0,01).

Avec l'adrénaline les résultats normaux ($43 \pm 7,8\%$) et les résultats obtenus pour les malades ($60 \pm 8,1\%$) diffèrent de façon hautement significative (le t calculé est supérieur au t correspondant à la probabilité $p = 0,01$).

Les deux malades traités avant étude de la fonction plaquettaire par les antiagrégants, ont des résultats qui ne s'écartent pas de l'écart type pour l'agrégation à l'A.D.P. et à l'adrénaline, mais sont significativement inférieurs à la normale pour le collagène.

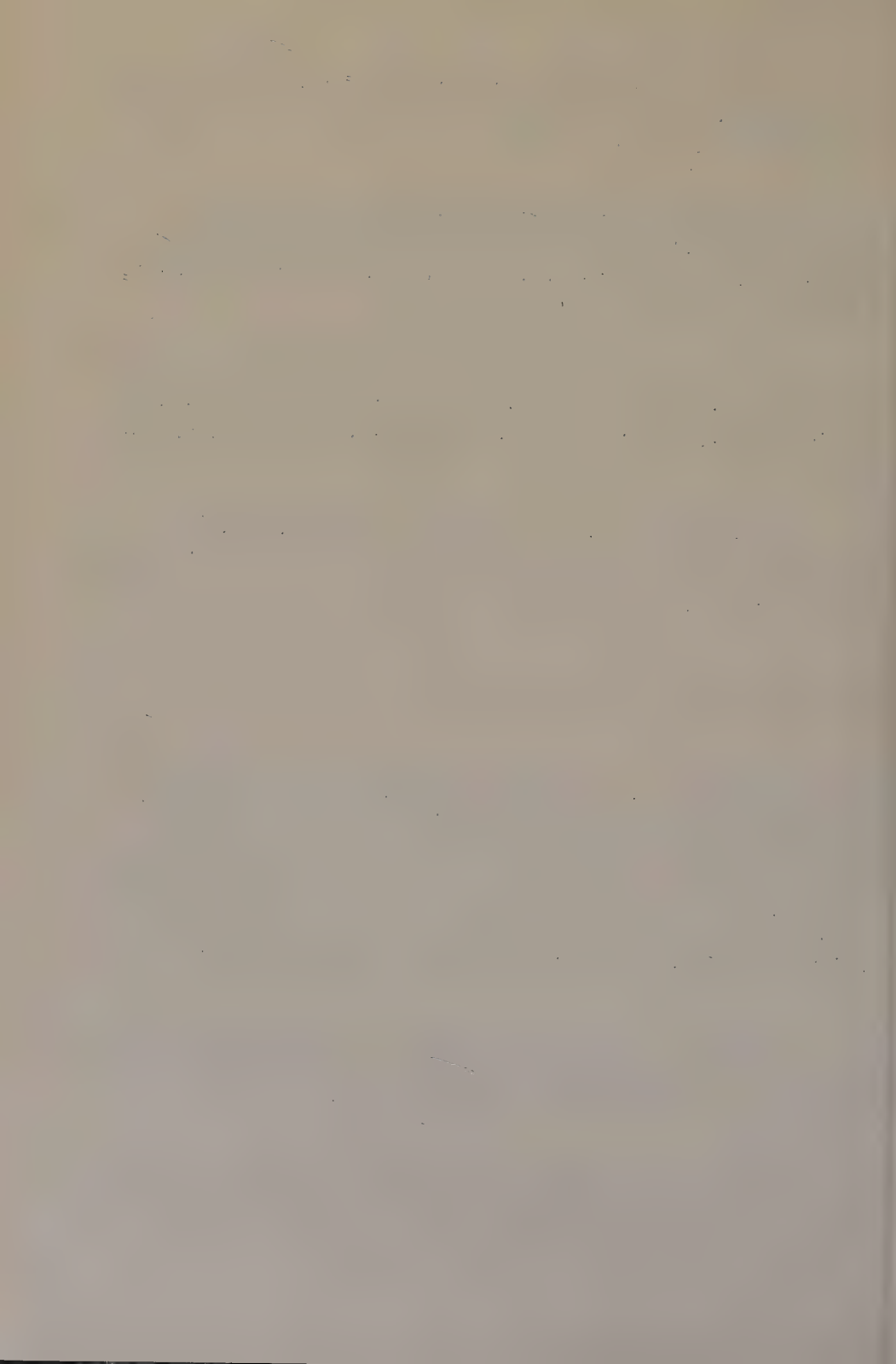
La rétraction du caillot est étudié lors de la réalisation du thrombo-élastogramme (cinq fois). Nos résultats sont normaux, mais non chiffrés en pourcentage par rapport au témoin.

Nous n'avons pas pu étudier la durée de vie des plaquettes, ni faire l'étude de la population plaquettaire.

L'évaluation de la masse sanguine est pratiquée quatre fois. Le test consiste à mesurer à la fois chez le patient et chez le témoin, la masse sanguine par marquage de l'albumine, et le volume globulaire (au chrome 51). On compare alors le volume sanguin global ainsi que le volume globulaire (ou espace hématie) et le volume plasmatique. Dans trois des quatre cas, il y a une augmentation de la masse sanguine, et cette augmentation se fait par élévation de l'"espace hématie".

Cinq malades thrombocytemiques ont eu une ponction sternale. Dans tous les cas la moëlle est riche et il y a de nombreux mégacaryocytes, mais on ne voit pas de cellules anormales.

Une enquête étiologique aussi complète que possible est faite. Elle est toujours négative : il n'y a pas de cancer profond en évolution, il n'y a pas d'hémopathie maligne, on ne trouve pas de saignement éventuel.



LES TRAITEMENTS

Les traitements utilisés ont pour but d'agir sur l'hyperagréabilité plaquettaire, sur la thrombocytémie, et sur les facteurs de nuisance.

Les antiagrégants employés sont l'aspirine, le clofibrate, et le dipyridamole.

L'aspirine est prescrite dans huit cas ; deux fois par voie veineuse (ASPEGIC *) à la posologie d'un gramme par jour ; et six fois par voie orale.

L'aspirine inhibe l'agrégation des plaquettes au collagène et inhibe le phénomène de release survenant sous l'influence de l'A.D.P. et de l'adrénaline.

L'aspirine semble, de plus, avoir une action directement sur les plaquettes en augmentant leur durée de vie. D'ailleurs, O'BRIEN estime que la propriété de l'aspirine d'empêcher la décharge d'A.D.P. par les plaquettes semble durer le temps nécessaire à la formation de nouvelles plaquettes. Ces faits lui suggèrent que l'aspirine entraîne une altération spécifique et permanente de quelque enzyme intraplaquettaire ou, peut être de leur membrane. Les précurseurs des mégacaryocytes pourraient aussi être concernés.

Le clofibrate (LIPAVLON 500 *) est utilisé six fois. Il est prescrit à raison de quatre capsules par jour.

Il diminue l'adhésivité plaquettaire au verre, et il abaisse le taux de lipides sanguins.

Dans cinq cas, aspirine et clofibrate sont employés en association.

Le dipyridamole (PERSANTINE 75 *) est utilisé trois fois à raison de trois à quatre dragées par jour, en traitement de sortie. Il semble qu'il agisse sur l'agrégabilité des plaquettes, mais davantage sur celle produite par l'A.D.P., et nullement sur l'agrégabilité induite par l'adrénaline. Certains auteurs (Emmons et col.) pensent qu'il n'agirait que sur l'adhésivité au verre.

Pour cinq malades, le recul sous traitement antiagrégant est de un an ou plus.

Les antimitotiques sont prescrits lorsque la numération plaquettaire dépasse 800.000 plaquettes.

Le MISULBAN * est utilisé 4 fois, à la dose de 2 à 6 milligramme par jour. Le traitement est poursuivi jusqu'à ce qu'on abaisse la numération plaquettaire à 300.000. Ensuite on effectue des contrôles périodiques de la numération.

Deux fois il a fallu refaire une cure par le MISULBAN *, devant l'élévation du nombre des plaquettes.

Le PHOSPHORE 32 est utilisé une fois, pour une numération plaquettaire à 900.000, à la dose de une millicurie pour dix kilogrammes de poids.

Les traitements adjuvants utilisés sont :

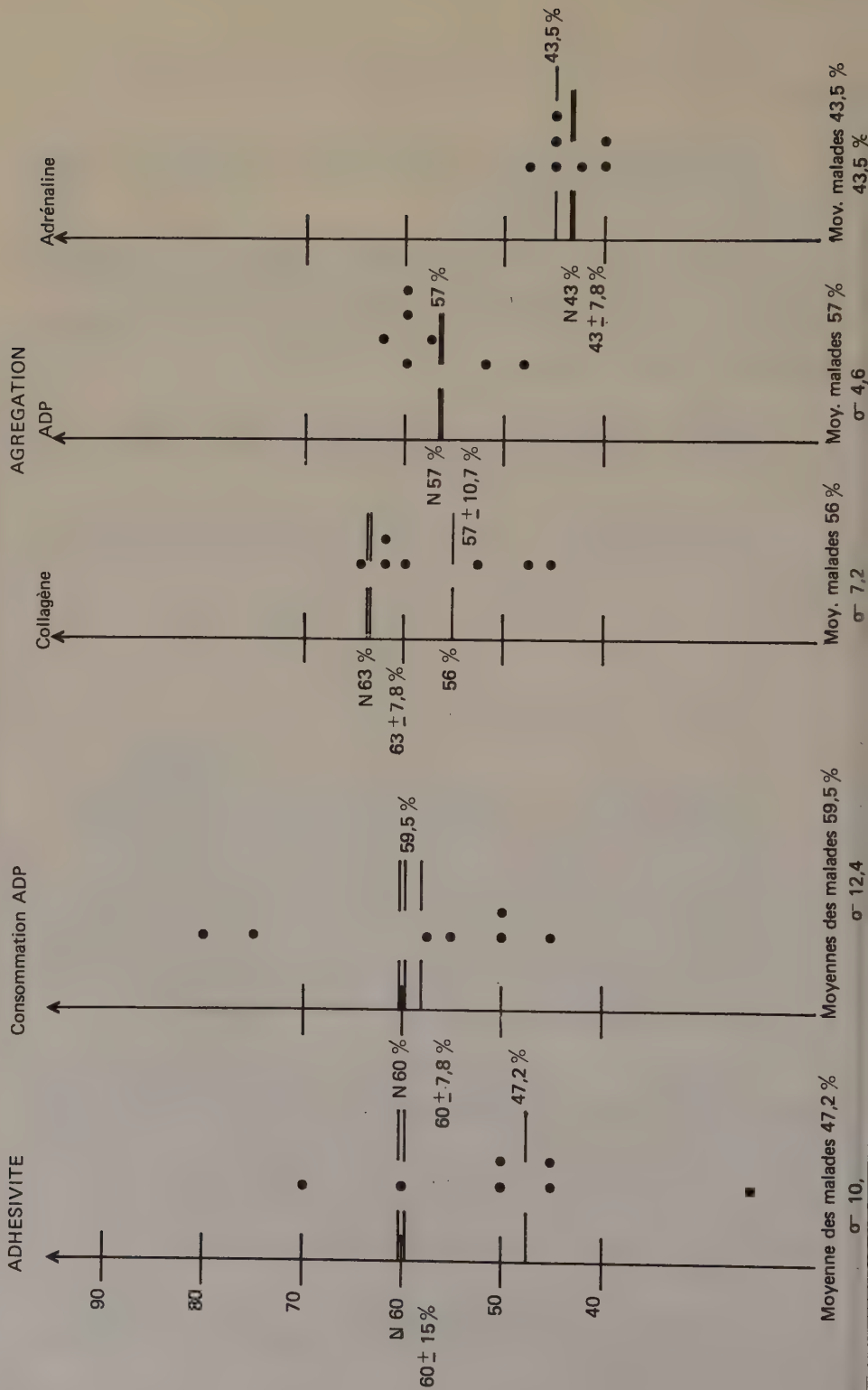
- Les perfusions suivant la methode des assauts liquidiens (E. HOUSSET et X. LEDUC). Elle vise à favoriser le développement de la circulation collatérale, dans de brefs délais, en augmentant au moins temporairement le débit circulatoire. En elle-même cette élévation est profitable car elle gêne la constitution ou l'extension du thrombus. La charge liquidienne entraîne également une légère hémodylution jouant un rôle bénéfique par son action sur la viscosité sanguine.

La posologie et la rapidité d'administration sont fonction du terrain. Le plus souvent, on commence par 1000 millilitre de sérum en deux heures, puis on augmente progressivement la dose à 1500, 2000, 2500, voire 3000 millilitre, en augmentant la quantité perfusée plus vite que le temps de perfusion ; et en s'assurant de la bonne tolérance clinique et de l'absence de poussée hypertensive importante.

On utilise le serum physiologique (trois fois), ou le Ringer Lactate (une fois) qui a l'avantage d'être tamponné et mieux équilibré

TABLEAU VIII

ETUDE DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE APRES TRAITEMENT



sur le plan ionique. Diverses médications vaso-actives pourront y être jointes (sulfate de magnésic à 33%). La série comporte en moyenne quinze perfusions quotidiennes.

On utilise également le RHEOMACRODEX *. Ce dernier semble doué de propriété anti-sludge, et certains travaux ont mis en évidence l'existence d'une action hypoadhésive in vivo. Mais avec le RHEOMACRODEX * les doses quotidiennes doivent être limitées à 500 millilitres par jour, pendant dix jours, en raison du risque rénal.

Un autre avantage de la charge liquidienne est la disponibilité d'une voie intraveineuse, pour l'injection de drogues, telles l'aspirine.

La lutte contre les facteurs de nuisance, par arrêt de l'intoxication tabagique ; conseils diététiques pour réduire une surcharge pondérale.

TABLEAU 7 - voir Page 33

Evolution sous traitement de la clinique et de la fonction plaquettaire

Tous les malades, une fois traités, ont ressenti une amélioration clinique fonctionnelle très rapide. Les douleurs disparaissent dans les quelques jours qui suivent le début du traitement antiagrégant.

Les manifestations trophiques s'améliorent également dans les semaines qui suivent. Les trois malades qui présentaient soit un ulcère étendu, soit une escarre les ont vu se résorber et cicatriser.

La cyanose des orteils s'estompe, puis disparaît. La livedo s'améliore.

Cette rapidité de l'amélioration clinique et notamment sur le plan fonctionnel, est remarquable et appréciable.

Au total, on enregistre douze améliorations sur douze cas suivis.

TABLEAU 8 - voir ci-contre

Etude de la fonction plaquettaire après traitement

Cinq fois l'agrégabilité est contrôlée après traitement antiagrégant associant aspirine et clofibrate (quatre fois), et une fois sous aspirine uniquement.

La moyenne des valeurs obtenues pour l'adhésivité est de $47,2 \pm 10,1\%$ alors que la valeur normale est de $60 \pm 15\%$. La différence entre ces deux valeurs est significative. Le t calculé est supérieur au t correspondant à la probabilité $p = 0,05$.

Les valeurs normales pour la consommation d'A.D.P. ($60 \pm 7,8\%$) et les valeurs obtenues ($59,5 \pm 12,4\%$) ne diffèrent pas significativement (t calculé inférieur à t correspondant à la probabilité $p = 0,05$).

Pour l'agrégation :

- Avec le collagène, la différence entre les valeurs normales ($63 \pm 7,8\%$) et les valeurs obtenues ($56 \pm 7,2\%$) n'est pas significative (le t calculé est inférieur au t correspondant à la probabilité $p = 0,05$; les chiffres obtenus pour les " t " sont de 2,09 et 2,07).
- Avec l'A.D.P. la moyenne obtenue ne diffère pas ($57 \pm 4,6\%$) de la valeur normale ($57 \pm 10,7\%$).
- Avec l'adrénaline, la différence entre la valeur moyenne normale ($43 \pm 7,8\%$) et la valeur moyenne obtenue ($43,5 \pm 1,9\%$) ne diffère pas significativement, car le t calculé est inférieur au t correspondant à la probabilité $p = 0,05$.

La normalisation de l'agrégabilité est obtenue dans les deux ou trois semaines qui suivent la mise en route du traitement. Parfois le phénomène est plus rapide encore ; par exemple, Monsieur D..... a une hyperagrégabilité constatée le 7 Juin, et le 19 Juin son agrégabilité est normale, après traitement par aspirine et clofibrate.

La rapidité de normalisation pour le phénomène de release est la même.

On peut comparer les résultats de l'étude de la fonction plaquettaire avant et après traitement, avec le lieu présumé d'action des médicaments

(l'aspirine agirait sur l'agrégabilité, le phénomène de release et l'adhésivité ; le clofibrate inhiberait l'adhésivité). On constate qu'il y a une parfaite identité.

TABLEAU 9 - voir Page 34

Les traitements antimitotiques mis en oeuvre sont efficaces, puisque l'on obtient dans les cinq cas où ils sont employés, une réduction du nombre de plaquettes

Sur quatre traitements par le MISULBAN *, dans deux cas, il faut refaire une cure du fait de l'élévation de la numération plaquettaire.

DISCUSSION I

L'agrégomètre de MUSTARD adapté par PROST a servi pour évaluer l'agrégation des plaquettes. Cet appareil est d'utilisation aisée. Il est à noter qu'il n'y a guère que deux agrégomètres qui soient utilisés, en pratique, pour faire les tests fonctionnels plaquettaires ; celui de MUSTARD et celui de BORN. Leur fidélité est satisfaisante ; l'agrégomètre de MUSTARD présente l'avantage d'une plus grande facilité de reproductibilité.

L'adhésivité, par contre, est plus sujette à caution. Et les résultats avancés ne donnent qu'une idée de cette fonction. Les nombreuses méthodes existantes témoignent d'ailleurs de l'incertitude inhérente actuellement à son étude. Pour mémoire, signalons qu'il existe deux grandes séries de méthodes : celles utilisant le verre comme surface d'adhésion (HELLEM, SALZMANN), et celles ne faisant pas appel au verre (HYGNES en 1964, BORCHGREVINK en 1960).

Douze malades sont étudiés ; dix ont une hyperagrégabilité plaquettaire avec les agents utilisés. Les deux derniers ont une agrégabilité normale, mais dans ces deux cas, l'étude de la fonction plaquettaire est faite après le traitement par les anti-agrégants.

Ces deux malades ayant une thrombocytémie, il paraît vraisemblable d'évoquer aussi une hyperagrégabilité initiale.

L'adhésivité chez les douze malades ne diffère pas significativement des valeurs normales, mais l'imprécision des techniques utilisées ne permet pas de conclure formellement. Ceci est reflété par la grande dispersion des résultats obtenus. Cette imprécision des études de l'adhésivité rejoint les résultats de SPAET et de STEMERMAN. Ces auteurs en rendent responsable la difficulté de reproduire une même vitesse du flux sanguin à travers la colonne de billes de verre. Mais on peut également mettre en cause l'absence de points communs entre les surfaces artificielles utilisées en laboratoire et la complexité des surfaces d'adhésion, "in vivo"; et aussi au fait qu'il y a différents aspects dans l'adhésion des plaquettes, et que le laboratoire n'en explore qu'un chaque fois. En soi, la double numération plaquettaire, avant et après passage dans la colonne, représente comme HELLEM le reconnaît lui-même, une des causes d'erreurs importantes.

A l'adhésivité des plaquettes fait suite leur agrégation. Chez nos dix malades, il existe une augmentation significative de l'agrégabilité plaquettaire avant tout traitement, aussi bien avec l'A.D.P. qu'avec le collagène et l'adrénaline. Cette augmentation de l'agrégation ne s'accompagne pas d'une augmentation de la consommation de l'A.D.P.

Neuf des douze malades ont une élévation du chiffre des plaquettes ; dans les neuf cas, le bilan étiologique est resté négatif. Ceci remet en cause la classique distinction : thrombocytose-thrombocytémie, en fonction de l'étiologie de l'élévation de la numération plaquettaire et de sa rapidité d'évolution.

Quatre de ces neuf malades ont une mesure de la masse sanguine ; bien qu'il n'existe pas de polyglobulie vraie, on constate qu'il y a une augmentation plus importante de la valeur globulaire que de l'espace plasmatique. Cette constatation est conforme aux observations de J. BATTINO et de J. COHEN, faites sur les artériopathies des membres inférieurs.

DISCUSSION II

Chez les douze malades, la séméiologie artérielle est stéréotypée ; elle réalise le tableau d'un trouble de la microcirculation : cyanose, livedo d'un orteil pouvant aller jusqu'à l'ulcération, la gangrène.

— Chez six malades.

Ce trouble survient sur un lit artériel cliniquement normal ou peu perturbé. Cette normalisation est confirmée chez trois d'entre eux par une artériographie. La survenue de troubles trophiques distaux avec conservation de tous les poulx, est classique au cours de collagénoses ainsi qu'au cours de troubles de la microcirculation.

Dès 1960, MUSTARD rattachait les troubles distaux observés au cours des polyglobulies, à une augmentation du nombre des plaquettes. Plus récemment, de nombreux auteurs ont souligné le rôle des thrombocytémies dans l'hyperagrégabilité, comme facteur d'érythrealgie.

Les troubles présentés par ces six malades correspondent donc bien au tableau classique. Cela apporte des arguments importants en faveur du rôle de l'hyperagrégabilité par rapport à l'augmentation quantitative des plaquettes. Chez ces six malades, trois seulement ont une thrombocytémie.

Pour ces malades, le traitement par anti-agrégants entraîne une amélioration clinique spectaculaire avec normalisation de l'agrégation, sans que le nombre des plaquettes soit modifié. Il est certain que ces troubles sont amplifiés par une augmentation quantitative des plaquettes, augmentation qui justifie alors un traitement par immuno-suppresseur.

— Chez les six autres malades,

malgré un tableau clinique exactement identique, il y a une atteinte artérielle athéromateuse indiscutable, objectivée chez trois d'entre eux par une artériographie.

La survenue d'une livedo au niveau des orteils chez un malade athéromateux est classiquement pathognomonique d'une embolie athéromateuse. Au cours de sténoses carotidiennes, il a été démontré que la survenue d'un accident vasculaire transitoire pouvait être liée à la survenue d'un thrombus plaquettaire parti d'une plaque athéromateuse (GUNNING A.J.).

Il paraît vraisemblable de proposer cette explication aux troubles présentés par les six derniers malades. Ceci d'autant plus que chez les trois malades artéritiques, les troubles surviennent sur des lésions sténosantes et non pas oblitérantes. Ceci est particulièrement démonstratif chez un de nos malades qui présente, d'un côté une oblitération complète de la fémorale superficielle, de l'autre côté une sténose de la fémorale superficielle avec troubles trophiques distaux.

La plaque athéromateuse modifie profondément la paroi artérielle. La mise à nu du tissu sous-endothélial par altération de l'endothélium vasculaire favorise considérablement la thrombose, et représente le facteur déclenchant de l'adhésion des plaquettes, premier temps de la thrombose.

On peut donc penser, que les troubles observés chez nos six malades, favorisés par une hyperagrégabilité, sont bien les troubles d'un embol périphérique d'un thrombus plaquettaire.

De cette hypothèse découlent deux faits :

1) L'hyperagrégabilité plaquettaire est-elle primitive ou secondaire aux divers remaniements de la paroi artérielle ?

De nombreux auteurs ont évoqué une anomalie des plaquettes au cours de la maladie athéromateuse. Des travaux récents utilisant la technique d'électrophorèse des plaquettes ont mis en évidence des modifications de la migration électrophorétique de celle-ci au cours de l'athérosclérose (BOLTON C.H.). Toutefois, ces résultats ont été infirmés par d'autres auteurs (K.J. GROTTUM). Il paraît cependant difficile, étant donné la rareté avec laquelle nous avons observé l'agrégabilité chez l'ensemble de nos malades athéro-scléreux, d'évoquer une modification secondaire à l'athérosclérose. Il paraît plus vraisemblable de penser que, pour une raison encore inconnue, certains malades présentent une hyperagrégabilité qui vient aggraver chez ceux-ci l'athérosclérose.

2) Le deuxième fait est le risque thrombogène que fait courir l'hyperagrégabilité.

L'adhésion des plaquettes est le premier temps de la formation du thrombus artériel. Après l'adhésion la lésion de l'endothélium vasculaire expose les fibres collagènes aux plaquettes présentes, ce qui entraîne une décharge d'A.D.P. (substance qui a la propriété de rehausser l'adhésivité plaquettaire conduisant à leur agrégation).

Faisant suite à cette étape initiale, de nombreuses plaquettes viennent s'agglutiner à celles adhérent déjà à la paroi et l'extension du phénomène de proche en proche se traduit par la formation d'une masse presque entièrement formée de plaquettes, comme l'a montré FRENCH. C'est l'étape de l'agrégation. Le thrombus formé est encore lâche. Sa consolidation exige la formation de thrombine qui va transformer l'agrégation lâche en une structure imperméable au courant sanguin.

Ainsi donc, l'augmentation de l'agrégabilité, outre les troubles distaux, favorise la survenue de la thrombose sur la plaque athéromateuse et fait courir un risque à notre avis majeur d'oblitération artérielle aigüe.

EN RESUME

Un certain nombre de points pratiques nous paraissent pouvoir être soulignés :

- 1) La constatation d'un trouble de la micro-circulation qui survient chez un sujet avec une atteinte athéro-scléreuse ou sans atteinte tronculaire, doit faire rechercher une anomalie des plaquettes. Dans la majorité des cas, il existe une thrombocytémie qu'il est important de ne pas méconnaître en sachant répéter la numération des plaquettes, car leur nombre varie considérablement d'un jour à l'autre.

Cette thrombocytémie est essentielle, et seules des surveillances au long cours pourront en préciser le risque et l'évolution vers un syndrome myélo-prolifératif. Dans d'autres cas plus rares, le chiffre des plaquettes est normal. Il importe donc de développer l'étude de l'agrégation des plaquettes, seul moyen de ne pas méconnaître des formes d'hyperagrégabilité.

- 2) Outre le risque de troubles distaux, la survenue d'une hyperagrégabilité fait courir un risque majeur de thrombose artérielle et d'oblitération artérielle aigüe. Il est vraisemblable également qu'elle favorise le développement de l'athérosclérose.
- 3) Ces anomalies sont remarquablement curables par les anti-agrégants plaquettaires, associés à une chimiothérapie anti-mitotique.

Dans tous les cas, on obtient une guérison des troubles distaux, et la normalisation "in vitro" des fonctions plaquettaires.

- 4) A partir de ces observations privilégiées, faut-il en déduire l'intérêt prophylactique des anti-agrégants plaquettaires dans la majorité des cas d'arthériopathie des membres inférieurs où il n'existe ni hyperagrégabilité, ni thrombocytémie ?

Il paraît actuellement impossible de le dire. Seules des études comparatives au long cours, basées sur les résultats cliniques, peuvent permettre de trancher dans l'avenir. Il nous paraît certain, néanmoins, que ces premiers résultats sont une justification importante à entreprendre une telle étude.

CONCLUSION

C'est depuis que l'on peut étudier la fonction plaquettaire que l'on a pu rattacher certains troubles de la microcirculation à une hyperagréabilité.

Cliniquement, on rencontre essentiellement trois aspects, diversement associés : une cyanose des orteils, des troubles trophiques, un livedo du pied ou des chevilles.

L'hyperagréabilité plaquettaire est constante, avec ou sans thrombocyémie. Les facteurs favorisant de la maladie athéromateuse sont très fréquemment présents.

Les médicaments antiagréants sont toujours efficaces ; ils sont associés aux médicaments antimitotiques lorsqu'il existe une thrombocyémie importante.

En pratique on insiste sur l'intérêt de numérations plaquettaires répétées et sur le gain que représente la possibilité d'évaluer l'agréabilité plaquettaire.

TABLEAU I

SIGNES DE DEBUT

	Signes fonctionnels	Signes trophiques	Date de début	Date d'hospitalisation	Intervalle
SA.	Douleurs	Nécrose des orteils	1973	9/1/74	3 mois
MAS.	Douleurs du mollet D et des orteils	Tbs trophiques des orteils	IV/73	VI/73	2 mois
GA.	Douleurs des orteils G	Ulcère malléolaire Droit	1972	VII/73	18 mois
DEL.	Douleurs des orteils G	Nécrose des 2ème et 3ème orteils G	1972	IV/73	12 mois
J.A.	Douleurs des orteils	Nécrose des III V orteils D	1970	III/73	36 mois
LU.	Douleurs de tous les orteils et Douleurs nocturnes	Petites ulcérations sur les orteils	I/71	XI/72	18 mois
DEY.		Gangrène du 4ème orteil G	1971	VI/73	24 mois
BER.	Gène au niveau du creux poplité		Début de la gène XI/72	Accident aiguë d'oblitération XI/73	12 mois
MAT.	Claudication intermittente		1971	V/73	24 mois
PO.	Douleurs de l'Index droit. Seule atteinte des mbs sup.		XII/72	IV/74	18 mois
DU.	Douleurs des membres inf.	Ulcérations des II et III orteils G	Antécédents d'artérite 1960	VI/73	
HE.	Douleurs des mollets	Ulcérations au niveau des Pieds	antécédents d'artérite 1964	XI/73	

SIGNES CLINIQUES LORS DE L'ADMISSION A L'HOPITAL

	Signes fonctionnels	Signes Physiques			Troubles Trophiques
		orteils	livedo	sensibilité	
SA.		Cyanosés		diminuée au niveau des chevilles	nécrose unguéale
MAS.	Douleur des mollets et des orteils — Périmètre de marche 100 m.	Cyanosés	livedo des pieds		Au niveau des orteils
GA.	Douleur des orteils avec douleurs nocturnes entraînant une insomnie.	Rouges violacés à gauche			Ulcère du gros orteils droit et ulcère rétro malléolaire droit
DEL.	Douleurs au niveau des orteils gauches.				Nécrose pulpaire des 2èmes et 3ème orteils branches
JA.	Douleurs des orteils	Violacés	livedo des pieds		Nécrose punctiforme puis étendue des orteils
LU	Douleurs au niveau des orteils avec douleurs nocturnes — oedème.	Cyanosés	livedo des chevilles	Sensation de striction de l'avant-pied	Ulcération du 3ème orteil droit, nécrose du 4ème orteil droit
DEY.	Douleurs au niveau des orteils	Cyanosés avec des plaques lilacées	livedo des chevilles	Douleurs à la pression	Gangrène du 4ème orteil gauche
MAT.	Douleur du mollet avec claudication intermittente à 100 m.	Cyanosés	livedo de la voute plantaire	Fourmillement et paresthésies douleurs à la pression	Gangrène débutante
DU.	Douleurs des membres inférieurs.				Ulcération des 2ème et 3ème orteils gauches
PO.	Douleurs des membres supérieurs et inférieurs avec douleurs nocturnes et insomnie.	Orteils cyanotiques	livedo des chevilles		Nécrose de la face externe du gros orteil droit
HE.	Douleurs des mollets avec douleurs de décubitus — Périmètre de marche : 500 m.				Ulcérations au niveau des pieds
BER.	Claudication intermittente à 500 m.				

TABLEAU III

= Pouls

= Artériographie

	Pouls périphériques des mbs inférieurs				souffle à l'auscult des artères		Artériographie
	fémor	poplité	tibial post	pédieux			
* SA.	+	+	+	+	femoral bilatéral		
HE	+	non	non	non			
DEY	+	+	+	D + G non			lit artériel normal
GA.	+	non	non	non			
BE.	+	+	non	non			lésions diffuses sans sténose
* DEL.	+	+	+	+			traics principaux perméables moins lésions diffuses
PO.	+	+	non	non			Normale *
MAS.	+	+	+	+			
* DU.	+	+	+	+	femoral, carotidien, canal Hunter		Normale
MAT.	+	+	D non G +	D non G +			Sténose fémorale superficielle et fém. profonde à droite
* JA.	+	+	+	+			Normale
* LU.	+	+	+	+			

*Seule atteinte du membre supérieur. Les pouls sont normalement perçus

TABLEAU IV
ANTECEDENTS MEDICAUX

	H.T.A.	Ischémie Myocardique	Artérite
SA.	Depuis 1950 traitée, mais a encore des acces à 20/12	Angor	
DEY.	Ancienne TA : 18/10	Angor	
ME.	Ancienne TA : 18/10		Depuis 1964
LU.	TA : 17/11		
MAS.		Infarctus en Septembre 1971 confirmation ECG	
MAT.		Ischémie coronarienne confirmée à l'ECG	
JA.		Infarctus en 1970, séquelles à l'ECG	
DU.			Depuis 1960

TABLEAU V

FACTEURS DE NUISANCE

	notion familiale	tabac	Age >60 ans	obésité	cholest. lipides	Diabète	HTA	Acide urique	
MAS.		+	67 ans						2
DU.		+	69 ans					80 mg/l	3
MAT.		+							1
BE.	<u>oui</u>	+	67 ans						3
DEL.			72 ans	<u>oui</u>	β lipopro Type II				3
LU.		+	64 ans	<u>oui</u>	tri gly 3,25 Type IV		17/11		5
PO.		+	65 ans						2
DEY.							ancienne 18/10	85 mg/l	2
HE.			82 ans	<u>oui</u>		Diabète Gras	ancienne 18/10		4
JA.			71 ans						1
GA.			75 ans						1
SA.			67 ans				Depuis 1950 accès à 20/		2

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DE LA CLINIQUE ET DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

	Première Agréabilité	Traitement institué	Evolution immédiate	Nouvelle agréabilité	Evolution secondaire	Correction apportée au traitement
EY	Hyperagréable aux 3 agents	Aspirine Clofibrate	Amélioration	Normale	Elévation de la numération plaquettaire	Misulban
A	Hyperagréable	Aspirine Clofibrate	Amélioration	Normale	Bonne	
AS	Hyperagréable surtout avec collagène et ADP	Rheomacrodex Aspirine Clofibrate	Amélioration	Normale	Bonne	Dipyridamole
U	Hyperagréable aux 3 agents	Rheomacrodex Aspirine Clofibrate	Amélioration	Normale	Bonne	
AT	Hyperagréable aux 3 agents	Aspirine Clofibrate	Amélioration rapide	Normale	Bonne	Aspirine Clofibrate Dipyridamole
	Hyperagréable surtout avec le collagène	Aspirine	Amélioration rapide	Normale	Bonne	
A	Hyperagréable	Misulban	Amélioration		Bonne	
A	Hyperagréable surtout avec le collagène	Rheomacrodex Misulban	Amélioration		Bonne	Misulban
ER	Hyperagréable aux 3 agents	Clofibrate	Amélioration rapide		Bonne	Clofibrate Dipyridamole
D	Hyperagréable surtout avec l'Adrénaline et l'ADP	Rheomacrodex	Amélioration très rapide			
EL		Aspirine	Amélioration rapide	Hypo Agréabilité		Phosphore 32
E		Rheomacrodex Misulban	Amélioration	Hypo Agréabilité		Misulban

DEL.

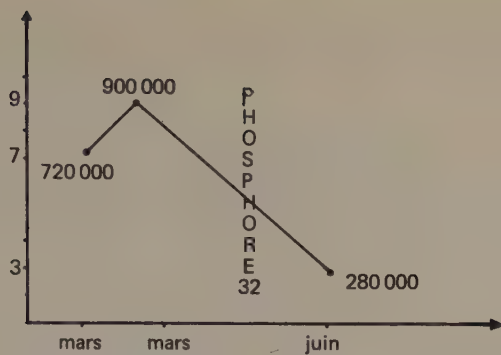
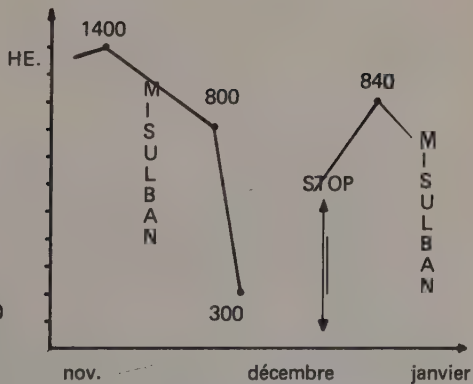
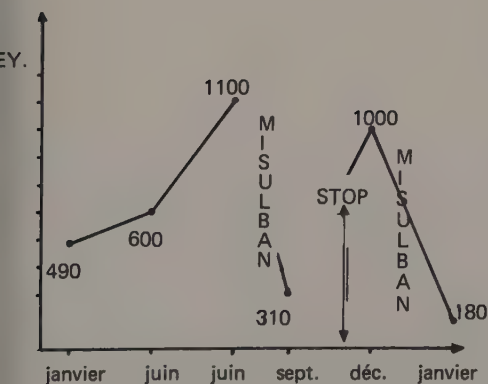
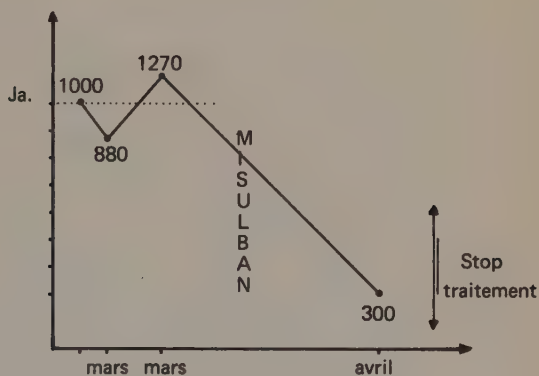
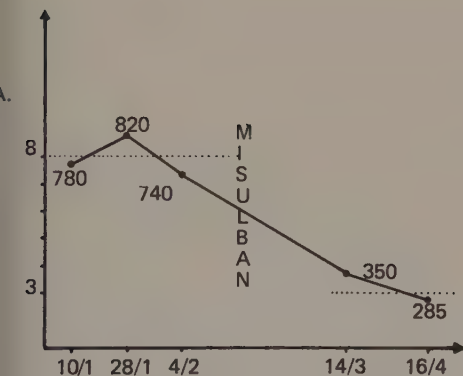


TABLEAU IX



FEUILLE DE RESULTAT DE L'ETUDE DE LA FONCTION PLAQUETTAIRE

.....
NOM du Malade :
Date de l'examen :
Prélèvement à :
Opération le :
Traitement :
:

AGREGATION PLAQUETTAIRE

Collagène lot N°

Temps de latence :

Chute de densité optique :

A.D.P.

Chute de densité optique maxima :

Double vague :

Désagrégation :

Adrénaline

Chute de densité optique maxima :

Double vague :

Désagrégation :

CONCLUSION :

ADHESIVITE APRES 9 PASSAGES SUR BILLES DE VERRE

Avant :

4ème passage :

9ème passage :

Plaquettes retenues :

PLAQUETTES PAR MM3 DE SANG TOTAL

FIBRINOGENE

CONSOMMATION DE L'A.D.P.

FACTEUR 3 PLAQUETTAIRE

HEMATOCRITE

BIBLIOGRAPHIE

BIERMER R. ; BONEU B. ; GUIRAUD B. ; PRIS J.

Aspirin and recurrent painful toes and fingers in thrombocythaemia
Lancet 1972 1,432

BONEU B. ; GUIRAUD B. ; PRIS J.

Anomalies de l'agrégation plaquettaire au cours des thrombocytémies essentielles. Effets de l'aspirine sur les érythromélagies.
La nouv. Presse Médicale Oct. 72 36

BOUSSER M.G.

Les substances antiagrégantes plaquettaires
Rev. Praticien XIII n° 60 25 Déc.

CAEN J.P. ; LEGRAND Y. ; SULTAN Y.

Platelet-collagen interactions.
Thromb. Diath. Haemo. (suppl.) 40 181

CAEN J.P. ; MICHEL H.

Platelet shape change and aggregation.
Nature vol. 240 Nov. 17 1972

GUNNING A.J. ; PICKERING G.W. ; ROBB SMITH A.H.T. ; ROSS RUSSEL

Mural thrombosis of the internal carotid artery and subséquent embolism
Quat. J. Med 1964 33,155-195

BOLTON C.H. ; HAMPTON J.R. ; MITCHEL J.R.A.

Nature of transferable factor which causes abnormal platelet behaviour in vascular disease
Lancet 1967 2, 1101-1105

GRÖTTUM K.J.

Influence of aggregativy agents on electrophoretic mobility of blood platelet from healthy individuals and from patients with cardiovascular disease
Lancet 1968 1, 1404-1408

LEMAIRE A. ; DEBRAY J. ; HOUSSET E.

Les hyperplaquetoses et les désordres vasculaires qu'elles engendrent
Algérie Médicale Jan. 1958 N° 1 Vol. 62

LANGERON P. ; CROCCEL L. ; ROUTIER G.

Troubles circulatoires distaux au cours des polyglobulies
A Angéiologie XII Janv.-Févr. 70 pp. 31

CARVALHO A.C.A. ; COLMAN R.W. ; LEES R.S.

Platelet function in hyperlipoproteinemia
The New Engl. J. of Med. vol. 290 Feb. 21 1974

CORNU P.

Mécanisme d'action des substances antithrombotiques
Rev. Praticien XIII N° 60 25 Dec. 73

DIDISHEIM P.

Inhibition by Dipyridamole of arterial thrombosis in rats
Thromb. Diath. Haemorrh. 20 257-266 1968

EMMONS P.R. ; HARRISON M.J.G. ; HONOUR A.J. ; MITCHELL J.R.A.

Effect of Dipyridamol on platelets of human blood
Lancet 1965 II 603-606

Effect of Dipyridamol on human platelet behavior
Lancet 1965 II 603

FAVRE GILLY J. ; THOUVEREZ J.P. ; BELLEVILLE J.

Moyens d'étude des plaquettes
Cahiers Med. Lyonnais 1968 Vol. 44 6 481-496

FRENCH J.E.

Thrombosis as a factor in atherosclerosis
Angiology 1966 17 590

de GENNES J.L.

Bilan de dix ans de combat thérapeutique contre les hyperlipidémies héréditaires athérogènes
Volume thérapeutique des Entretiens de Bichat 1973 261-264

GERAUD J. ; BUEL P. ; GUIRAUD B.

Action de l'aspirine sur les manifestations vasculaires d'une thrombocytemie
Marseille Med. 1972 N° 2

GOUDEMAM M.

Les thrombocytemies

Revue du Praticien XIII N° 45 11 Oct.

HARTMANN R.C.

Tests of platelet adhesiveness and their clinical significance

Sem. in Hematology Vol. 5 N° 1 Jan. 68

HOUSSET E. ; LEDUC X.

*Le traitement des artérites des membres inférieurs par les perfusions intra- —
veineuses de serum physiologique.*

Presse Médicale 1963 71 333

JOUE A.

*Les troubles métaboliques dans l'athérosclérose. Métabolisme des glucides et
de l'acide urique.*

Presse Médicale 1966 32 1665-1670

LEVY G. ; CRESP-BORDEZ E. ; FAIZENDE J. ; FRANCOIS G.

Etude de l'agrégabilité plaquettaire dans la période post-opératoire immédiate.

Marseille Médical 1972 N° 9 109ème Année

MUSTARD J.F. ; MURPHY E.A. ; ROWSELL H.C. DOWNIE H.G.

Factors influencing thrombus formation in vivo.

Amer. J. of Med. Vol. 33 Nov. 1962

MUSTARD J.F. ; PACKHAM M.A.

Factors influencing platelet function : adhesion, release, and aggregation.

Pharmacological Reviews 1970 Vol. 22 N° 2

MUSTARD J.F. ; JORGENSEN L. ; HOVIC T. ; GLYNN M.F. ; ROWSELL H.C.

Role of platelets in thrombosis.

Thromb. Diath. Haemorrh. 1966 suppl. 21 131

MUSTARD J.F. ; KINLOUGH-RATHBONE R.L. ; JENKINS C. ; PACKHAM M.A.

Modification of platelet function.

Annals of New-York Acad. of Sciences 1971

O'BRIEN J.R.

Aspirin and platelet aggregation

Lancet 1968 a/1 204

Effects of salicylates on human platelets

Lancet 1968 13 April, 779

Aspirin, thrombosis and the future

Lancet 1971 / 2 / 486

Effects of anti-inflammatory agents on platelets.

Lancet 27 April 1968 894

O'NEILL B. ; FIRKIN B.

Platelet survival studies in coagulation disorders, thrombocytopenia and conditions associated with atherosclerosis.

J. Lab. and Clin. Med. August 1964 N° 2 188-201

PRESTON F.E. ; EMMANUEL I.G. ; WINFIELD D.A. ; MALIA R.G.

Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene

Brit. Med. J. 31 Sept. 1974 p.p. 548-552

PROST R.J. ; SOUVERAIN Ch. ; DOUMENC J.

Etude de l'agrégation plaquettaire à l'aide de l'agrégomètre de MUSTARD.

Coagulation 1971 Vol. 4 N° 2 145-151

RICORDEAU G.

Traitement médical de l'athérosclérose oblitérante des membres inférieurs.

Rev. Praticien XII N° 29 11 Nov. 1972

SALZMANN E.W. ; HARRIS W.H. ; DE SANCTIS R.W.

Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function.

New England J. of Med. 197. 284 1287

ROSNER P.

Adhésivité plaquettaire et thrombose

Extrait de la revue Médicale de la Suisse romande

88—III 786—796 1968

SAMAMA M.

Les mécanismes des thromboses.

Revue du Praticien XIII N° 60 25 Dec.

SAMAMA M. ; LECOMTE des FLORIS

Pathogénie de la thrombose veineuse.

Revue de Médecine N° 7 2 Dec. 1973

SAMAMA M. ; CONARD J. ; CIAVARELLA N. ; BILSKI-PASQUIER G.

La prédisposition à la thrombose peut-elle être dépistée au laboratoire ?

Gaz. Med. France 1971 78/11 1683

SCHARRER I. ; BREDDIN K. ; KRZYWANED H.J. ; SCHAUDINN

Prophylaxie d'une thrombose par l'aspirine.

Vie Médicale 18 Mai 1973 / 2

SPAET T.H. ; STEMERMAN M.B.

Platelet adhesion.

Annals of New-York Academy of Science

STEELE P.P. ; WEILLY H.S. ; DAVIES H. ; GENTON E.

Platelet function studies in coronary artery disease.

Circulation, Dec. 1973 N° 6 1194-1200

STOLTZ J.F. ; PROST-DVOJAKOVIC R.J. ; STREIFF F. ; SAMAMA M. ; LARCAN A.

Influence d'acides gras saturés et non saturés sur la pression de filtration de plasma riche en plaquettes. Corrélation avec l'agrégation plaquettaire.

Acta Haemat. 49 306-313 1973

SULLIVAN J.M. ; DWIGHT M.D. ; HARKEN E. ; GORLIN R.

Effect of dipyrindamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replacement.

Circulation 39 1 149-153 1969

TERRIER E. ; DIAMANT-BERGER F. ; LEXUAN T.C. ; BUI G. ; JAULMES B.

Etude des fonctions plaquettaires en chirurgie cardio-vasculaire sous circulation extra-corporelle.

TORRES L.D.

Current concepts of thrombogenesis : the role of platelet adhesiveness.

S. Thomas Ed. Medic. 23 245-256 1968

VERGOZ D.

Aspirine, médicament des thromboses.

Vie Médicale Mai 1973

VIALA J.J. ; BRUN P. ; CHATAING B.

Les manifestations vasculaires des hyperplaquetoses.

Lyon Médical 1968 N° 23 1977-1920

VREEKEN J. ; VAN AKEN W.G.

Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers.

Lancet 1971 11 1394-1397

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

